

O'zbekiston  
vrachlar  
assotsiatsiyasi

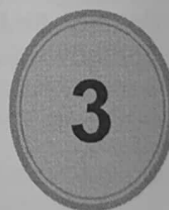
Bosh muharrir:  
Iskandarov T.I., t.f.d., O'FA  
akademigi

Tahrir hay'ati:

Abduraximov Z.A., t.f.d.  
Akilov X.A., t.f.d., professor  
Akramov V.R., t.f.d., dotsent  
Alimov A.V., t.f.d., professor  
Asadov D.A., t.f.d., professor  
Ahmedova D.I., t.f.d., professor  
Abdixakimov A.N., t.f.d.  
Babajanov A.S., t.f.d., professor  
Iskandarova Sh.T., t.f.d., professor  
Kurbonov R.D., t.f.d., professor  
Rustamova M.T., t.f.d., professor  
Sidiqov Z.U., t.f.n.  
Sobirov D.M., t.f.d., professor  
Tursunov E.O., t.f.d., professor  
Yarkulov A.B., t.f.n.  
Shayxova X.E., t.f.d., professor

Nashr uchun mas'ul xodim:  
Mavlyan-Xodjaev R.Sh., t.f.d.

Dizayn, kompyuterda teruvchi:  
Abdusalomov A.A.  
Jurnal O'zbekiston matbuot va  
axborot agentligidan 2016 yil 13 dekabrda  
ro'yhatdan o'tgan.  
Guvohnoma: 0034.  
Tahririyat manzili: 100007,  
Toshkent shahri, Parkent ko'chasi,  
51-uy.  
Tel.; 268-08-17  
E-mail: info@avuz.uz  
Veb - sayt: www.avuz.uz



(112)

В  
У  
Л  
Л  
Е  
Т  
Е  
Н  
И

TOSHKENT  
O'zbekiston Vrachlar  
Assotsiatsiyasi 2023 yil

## THE ROLE OF GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF METABOLICALLY COMPLICATED OBESITY IN UZBEK WOMEN

The article contains data on the study of the polymorphism of some genes involved in the development of metabolic obesity in women of Uzbek nationality. It was established that the Gly482Ser polymorphism of the PPARGC1A gene was associated with the development of metabolically complicated obesity, on the basis of the higher frequency of occurrence compared to the group of healthy persons of the Ser mutation allele (2.18 times more often), the heterozygous Gly/Ser genotype (v1.2 times more often) and mutation genotype Ser/Ser (in 3.0 times more often). In relation to the Arg223Gln polymorphism of the LEPR gene, the association of OCMS (Obesity complicated metabolic syndrome) with the normal Arg allele (in 2.2 times more often) and with the normal homozygous Arg/Arg genotype (in 2.8 times more often) was determined. Based on the obtained results, it is possible to draw a conclusion about the risk of developing OCMS in patients with defects in the Gly482Ser polymorphism of the PPARGC1A gene, mutational alleles and genotypes of which are highly associated with this category of patients. Early detection of the presence of defects in this polymorphism will create an opportunity to identify risk groups for the development of metabolic complications in patients with obesity and will allow personalized preventive measures to be carried out.

**Key words:** metabolic obesity, gene polymorphism, mutational genotypes, normal allele, normal homozygous genotype.

Наиболее распространенными причинами, вызывающими ожирение, являются нарушения пищевого поведения, генетическая предрасположенность, гиподинамия, нарушения эндокринной системы, факторы окружающей среды. Имеются доказательства очевидной взаимосвязи высокого потребления сладких напитков и увеличения массы тела. С 1990 года отмечен значительный рост количества людей с ожирением, в первую очередь связанных с популяризацией сладких газированных напитков. По данным исследования в Финляндии по предотвращению диабета сочетание средней физической активности и изменение диеты с потреблением общего жира меньше 30% в том числе насыщенного жира меньше 10%, приводило к долгосрочной потере избыточного веса [1]. Многие исследования доказали невозможность подхода с единым шаблоном к определению оптимальных рационов для пациентов, имеющих избыточную массу тела и ожирение. Что было показано в различных работах, посвященных изучению полиморфизмов генов, связанных с ожирением, и их взаимодействию [4]. Ген PPARG состоит из 9 экзонов и 8 интронов, располагается на хромосоме 3p25. Существует 2 изоформы PPARG: PPARG1 и PPARG2. PPARG1 экспрессируется во всем организме, а PPARG2 - в основном в жировой ткани. Активация PPARG увеличивает адипогенез и дифференцировку адипоцитов, этот ген принимает участие в подавлении продукции провоспалительных цитокинов и повышении восприимчивости тканей к инсулину, а также - в метаболизме глюкозы и липидов [2]. Самой распространенной мутацией гена PPARG считается замена цитозина на гуанин (rs1801282), вследствие чего происходит замена пролина на аланин (Pro12Ala) в белке PPARG2, вследствие чего уменьшается транскрипционная активность лептина, пептидного гормона, который регулирует энергетический обмен, резистина, который является гормоном жировой ткани и контролирует чувствительность к инсулину клеток 1[1]. PPARG2 Pro12Ala - Регулирует дифференцировку клеток жировой ткани и гомеостаз глюкозы, определяет потребность мышечной ткани в глюкозе и её чувствительность к инсулину, участвует в метаболизме липидов. Многочисленные исследования показали, что люди с аллельным вариантом 12Pro/Pro склонны к накоплению жира из пищи и более устойчивы к потере веса по сравнению с носителями вариантов 12Pro/Ala и 12Ala/Ala. PPARGC1A nGly482Ser - PPARGC1A опосредованно повышает секрецию инсулина и катаболическое воздействие на жировую массу; активирует термогенез; регулирует глюконеогенез и транспорт глюкозы; регулирует липогенез. Особый интерес среди всех обнаруженных вариаций в продукте гена PPARGC1A представляет аминокислотная замена Gly482Ser. Ее причиной является замена нуклеотида G на A в положении 1444 8-го экзона: G/G - нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме; G/A - гетерозиготная форма полиморфизма; A/A - мутантный вариант полиморфизма в гомозиготной форме. 482Ser-аллель ассоциируется со снижением уровня экспрессии гена PPARGC1A и связана с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2 типа [3]. LEPR Arg223Gln, LEP G2548A Роль рецептора лептина (LEPR) в генезе ожирения обусловлена связыванием лептина - гормона адипоцитов подкожной жировой клетчатки, который блокирует продукцию нейро-пептида Y, вызывающего чувство голода. Полиморфизмы могут быть ассоциированы с индексом массы тела (ИМТ) и способствовать развитию ожирения.

**Цель.** Целью настоящей работы явилось установление роли полиморфизмов Gly482Ser гена PPARGC1A в развитии ожирения, осложненного метаболическим синдромом (ОМС) у женщин репродуктивного возраста узбекской популяции.

**Материал и методы.** Исследование проводилось среди женщин детородного возраста узбекской национальности, жителей г.Ташкента, Узбекистан. Было обследовано 2 группы

пациентов: основная группа 133 больных с ожирением осложненным метаболическим синдромом (ООМС), 45 практически здоровых лиц в качестве контрольной группы, сопоставимыми с основными группами по полу и возрасту. Средний возраст основной группы составил 42,0±0,5 года и контрольной группы 43,2±0,8 лет.

Критерии исключения из исследования:

- родственники включенных в обследование лиц;
- беременность.

Молекулярно-генетическое тестирование ДНК выполнялось методом полимеразной цепной реакции в крови и включало исследование полиморфизма Gly482Ser гена PPARGC1A. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 6,1. Генотипы и аллели анализировались при помощи критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

Статистически значимыми считали различия при  $P < 0,05$ . Вычислялись отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) развития ООМС при наличии различных аллелей и генотипов. Для определения частот аллельных вариантов генов применялись закон Харди-Вайнберга и формула Харди-Вайнберга.

**Результаты исследования.** При анализе индекса массы тела в исследуемых группах установлено что в основной группе он составил 37,4±0,3 кг/м<sup>2</sup>, и 25,4±0,3 кг/м<sup>2</sup> в контрольной группе соответственно ( $P < 0,001$ ).

Распространенность генотипов полиморфизма Gly482Ser гена PPARGC 1A в исследуемых группах представлена в таблице 1.

Таблица 1

Степень распространенности аллелей и генотипов полиморфизма Gly482Ser гена PPARGC1A у больных с ООМС и в контрольной группе

Аллели, генотипы	Частота встречаемости				$\chi^2$	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Пациенты с ООМС, n=133, (%)		Контрольная группа, n=45(%)							
Gly	141	53,0	64	71,1	8,3	=0,004	0,8	0,627-0,887	0,5	0,274-0,767
Ser	125	47,0	26	28,9	9,3	=0,003	1,6	1,148-2,305	2,2	1,303-3,654
Gly/Gly	44	33,1	24	53,3	5,7	=0,017	0,6	0,431-0,893	0,4	0,217-0,861
Gly/Ser	53	39,8	16	35,6	0,3	=0,6	1,1	0,718-1,750	1,2	0,595-2,423
Ser/Ser	36	27,1	5	11,1	5,4	=0,021	2,4	1,018-5,828	3,0	1,086-8,114

Риск встречаемости аллеля Gly у больных ООМС составил 1,128, а в контрольной группе - 2,462, то есть у здоровых лиц этот аллель достоверно встречался в 2,2 раза чаще, чем у больных. Данный результат указывает на то, что аллель Gly обладает надежным защитным свойством против развития ООМС ( $\chi^2 = 8,3$ ; RR=0,8; 95% ДИ - 0,627-0,887; OR=0,5; 95% ДИ - 0,274-0,767;  $P=0,004$ ). Риск встречаемости аллеля Ser у пациентов с ООМС составил 0,887, а в контрольной группе - 0,406, то есть этот аллель встречался у пациентов в 2,18 раза чаще, чем в контроле. Этот результат указывает на то, что аллель Ser обладает достоверным агрессивным свойством для развития ООМС ( $\chi^2 = 9,3$ ; RR = 1,6; 95% ДИ - 1,148-2,305; OR = 2,2; 95% ДИ - 1,303-3,654;  $P = 0,003$ ). Встречаемость генотипа Gly/Gly как фактора риска развития данного заболевания у больных ООМС составила 0,494, а в контрольной группе этот показатель равнялся 1,143, то есть у здоровых лиц данный генотип встречался в 2,3 раза более достоверно, чем у пациентов с ООМС. Этот результат показывает, что генотип Gly/Gly обладает надежным протективным свойством против развития ООМС ( $\chi^2 = 5,7$ ; RR=0,6; 95% ДИ 0,431-0,893; OR=0,4; 95% ДИ - 0,217-0,861;  $P = 0,017$ ).

Встречаемость генотипа Gly/Ser как фактора риска развития данного заболевания у больных с диагнозом ООМС составила 0,662, а в контрольной группе этот показатель составил 0,552, т. е. хотя данный генотип встречается в 1,2 раза чаще у больных с диагнозом ООМС, чем у здоровых

лиц, эта разница недостоверна ( $\chi^2 = 0,3$ ;  $OR=1,1$ ; 95% ДИ - 0,718-1,750;  $ОШ=1,2$ ; 95% ДИ - 0,595-2,423;  $P=0,6$ ).

Генотип Ser/Ser - как фактор риска развития данного заболевания у больных с диагнозом ООМС составил 0,371, а в контрольной группе этот показатель равнялся 0,125, то есть у больных с диагнозом ООМС данный генотип встречался в 3,0 раза более чаще чем у здоровых лиц. Этот результат свидетельствует о том, что генотип Ser/Ser обладает достоверным агрессивным свойством для развития ООМС ( $\chi^2 = 5,4$ ;  $RR=2,4$ ; 95% ДИ -1,018-5,828;  $OR=3,0$ ; 95% ДИ 1,086-8,114;  $p = 0,021$ ). Распространенность генотипов полиморфизма Arg223Gln гена LEPR в исследуемых группах представлена в таблице 2.

Таблица 2

Степень распространенности аллелей и генотипов полиморфизма Arg223Gln гена LEPR у больных с ожирением, осложненным метаболическим синдромом (ООМС) и в контрольной группе

Аллель, генотип	Частота встречаемости аллелей и генотипов				$\chi^2$	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Больные с ООМС, n=133, (%)		Группа контроля (%)							
Arg	135	50,8	29	32,2	8,6	=0,004	1,6	1,141 -2,174	2,2	1,311 -3,585
Gln	131	49,2	61	67,8	9,5	=0,003	0,7	0,602 -0,877	0,5	0,279 -0,763
Arg/Arg	40	30,0	6	13,3	4,1	<0,05	2,3	1,025 -4,964	2,8	1,096 -7,128
Arg/Gln	55	41,4	17	37,8	0,06	=0,8	1,1	0,715 -1,676	1,2	0,580 -2,326
Gln/Gln	38	28,6	22	48,9	5,3	=0,021	0,6	0,391 -0,873	0,4	0,209 -0,838

Риск встречи аллеля Arg у пациентов с ООМС составил 1,031 по сравнению с 0,475 в контрольной группе, то есть этот аллель встречался у пациентов в 2,2 раза чаще, чем в контрольной группе. Этот результат указывает на то, что аллель Arg обладает надежным агрессивным свойством для развития ООМС ( $\chi^2=8,6$ ;  $RR=1,6$ ; ДИ 95%-1,141-2,174;  $ОШ=2,2$ ; ДИ 95%-1,311-3,585;  $P=0,004$ ). Риск аллеля Gln составлял 0,970 у пациентов с ООМС и 2,103 в контроле, то есть этот аллель в 2,17 раза чаще встречался у пациентов с ООМС, чем в контроле. Этот результат означает, что частота аллеля Gln у здоровых людей обладает надежным протективным свойством против развития ООМС ( $\chi^2 = 9,5$ ;  $RR=0,7$ ; 95% ДИ - 0,602-0,877;  $OR=0,5$ ; 95% ДИ - 0,279-0,763;  $P=0,003$ ). Генотип Arg/Arg как фактор риска развития данного заболевания у больных с диагнозом ООМС составил 0,430, а в контрольной группе этот показатель равнялся 0,154, то есть у больных с диагнозом ООМС данный генотип встречался в 2,8 раза более достоверно, чем у здоровых лиц. Этот результат свидетельствует о том, что генотип Arg/Arg имеет достоверную агрессивную характеристику для развития МАС ( $\chi^2=4,1$ ;  $RR=2,3$ ; 95% ДИ - 1,025-4,964;  $ОШ=2,8$ ; 95% ДИ - 1,096-7,128;  $P < 0,05$ ). Встречаемость генотипа Arg/Gln как фактора риска развития данного заболевания у больных с диагнозом ООМС составила 0,705, а в контрольной группе этот показатель составил 0,607, то есть у больных с диагнозом ООМС данный генотип встречался 1,16 раза чаще, чем у здоровых лиц, но эта разница не была достоверной ( $\chi^2=0,06$ ;  $RR=1,1$ ; 95% ДИ - 0,715-1,676;  $ОШ=1,2$ ; 95% ДИ - 0,580-2,326;  $P=0,8$ ). Генотип Gln/Gln как фактор риска развития данного заболевания у больных с диагнозом ООМС составил 0,400, а в контрольной группе этот показатель равнялся 0,957, то есть у здоровых лиц данный генотип встречался в 2,4 раза более чаще, чем у больных с диагнозом с ООМС. Этот результат показывает, что генотип Gln/Gln обладает надежным защитным свойством против развития ООМС ( $\chi^2=5,3$ ;  $RR=0,6$ ; ДИ 95%-0,391-0,873;  $ОШ=0,4$ ; ДИ 95%-0,209-0,838;  $P= 0,021$ ).